

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2006年2月16日 (16.02.2006)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2006/015556 A1

- (51) 国际专利分类号⁷: A61K 35/84, 35/78, 9/16, 9/20, 9/48, A61P 31/12, 31/18, 1/16
- (21) 国际申请号: PCT/CN2005/001254
- (22) 国际申请日: 2005年8月12日 (12.08.2005)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
04019119.9 2004年8月12日 (12.08.2004) EP
200410091146.8
2004年11月19日 (19.11.2004) CN
- (71) 申请人及
(72) 发明人: 田圣勋(TIAN, Shengxun) [CN/CN]; 中国河南省河南中医学院一附楼六号楼, Henan 450000 (CN)。
- (74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告。
— 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后 将重新公布。
- 所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: A ANTIVIRAL COMBINATION AND THEREOF MANUFACTURE

(54) 发明名称: 一种抗病毒的药物产品及其制备方法

(57) Abstract: A antiviral combination and thereof manufacture. The combination is composed of at least three plants selected from the group containing Radix Isatidis, Radix Glycyrrhizae, Fructus Trichosanthis, Rhizoma Pinelliae, Rhizoma Zingiberis, Radix Astragali, Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Glycyrrhizae Preparata, Radix Trichosanthis, Radix Ginseng or Radix Panacis Quingquefolii, Radix Angelicae Sinensis and Cordyceps and includes at least one, composition prepared by at least a plant selected from the same group as above. The combination is useful in resisting infection of virus, particularly retrovirus or hepatitis B virus and hepatitis C virus, preferred HIV, and in the treatment of AIDS.

(57) 摘要:

一种抗病毒的药物产品及其制备方法。该产品包括一种或两种或更多的制剂, 每种制剂主要由下列组份中的至少一种作为活性成分原料制备而成, 并且所述产品主要由下列组分中的至少3种作为活性成分原料制备而成; 所述组分为: 板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜、黄芪、丹参、蜜炙甘草、天花粉、人参或西洋参、当归、和冬虫夏草。该产品用于抗病毒, 尤其抗逆转录病毒感染或乙肝和丙肝病毒感染, 尤其抗 HIV 感染, 特别用于抗 HIV / AIDS 的治疗。

WO 2006/015556 A1

一种抗病毒的药物产品及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种抗病毒的中草药产品，更具体地说，本发明涉及基于作为组分的植物材料或植物衍生的材料的某些药物（组合）产品和/或（药物）制剂，它们的抗病毒、特别是逆转录病毒感染、特别是抗 HIV 感染、特别是 AIDS 的用途，本发明还涉及基于植物或植物衍生的材料在制备这类产品或制剂中的应用，所述产品或制剂用于治疗病毒、特别是逆转录病毒感染、特别是 AIDS，本发明还涉及一种治疗方法，该方法包括对有此需要的温血动物（特别是对人）给予治疗病毒感染有效量的按照本发明的药物产品或制剂。

背景技术

在某些文献中报道了传统中草药已知的植物、植物部分或植物提取物用于刺激免疫系统或用于治疗病毒疾病。但是，至今还没有成功的以中草药为基础的药物面市，使其能够治疗（至少相当程度地减轻）HIV 感染，特别是，AIDS 或其它病毒感染疾病。

按照联合国提供的最新信息，估计世界范围内目前已有大约四千八百万人感染了 HIV。除了有报道罕见病例能自发性减轻甚至自发性痊愈以外，如不接受治疗，AIDS 通常是致命的。

给人体健康带来严重问题的另一种病毒是乙型肝炎病毒（HBV）。除导致急性肝炎以外，HBV 可以引起导致往往是致命的肝硬化和肝癌的慢性感染。到 2000 年，已报到有 20 亿人已经感染上

HBV (Fact Sheet WHO/ 204, 世界卫生组织 (2000 年 10 月))。

已知多种基于例如蛋白酶抑制剂 (PI) 和逆转录酶抑制剂 (RT) 的治疗。通常, 将两种或更多这类药物联合应用, 例如在 HAART (高活性抗逆转录病毒疗法) 中。典型的治疗方案涉及两种核苷型 RT 抑制剂和一种 PI 或一种非核苷型 RT 抑制剂。它们存在严重的不良副作用, 例如骨髓抑制, 如神经病变、肌肉病变、脂代谢障碍 (导致例如面部脂肪的丧失和在某些部位例如胸、腰部、颈部和肩部处的脂肪组织增加)。进一步的副作用是作用于肝脏, 引起脂肪性肝炎和肝功能衰竭。还已知各种其它有害的副作用。

更糟的是, 接受治疗的患者终生需要治疗, 由此产生长期的毒性作用。

另外, 存在高风险, 由于突变和重组, 诱发 AIDS 的活性物质 (逆转录病毒 HIV-1 或 HIV-2) 变得对所用药物耐受。还有, 通常需要终生治疗。

迄今为止的治疗涉及在病毒已经进入被 AIDS 感染的免疫系统的细胞中之后的治疗, 因此至今的治疗局限于病毒已经在细胞内的情况。

目前, 焦点集中在阻断 HIV 进入细胞中, 而不是只在 HIV 已进入细胞中时对抗它们的实验化合物。2003 年瑞士的罗氏 (Roche) 公司和美国生物技术集团公司 Trimeris 开发了这种类型的第一个药物, 被称为融合抑制剂。但是, 相应的药物 (Fuzeon)

价格昂贵，必须一天注射两次，因此其销售到目前为止令人失望。在 2004 年初，其它制药公司，例如 Schering-Plough 和 Pfizer 报道了不同种类的进入抑制剂，它们阻止被称为 CCR5 的细胞出入口并且可作为丸剂口服给药。Smithkline Beecham 也正在研究这类 CCR5 产品。

文献报道了通过抑制被感染细胞的细胞融合从而抑制腐殖酸（例如 HS-1500）对进一步细胞感染的抑制（参见 EP 0 537 430）—但是，未证明体内治疗足够成功。

有市场分析预测，虽然大多数公司在来自活动家的压力下，决定在贫穷国家，例如流行病非常盛行的非洲国家削减药物的价格，HIV/AIDS 市场仍将成倍增长，到 2012 年前将达到 120 亿美元。

考虑到耐药性的发展、干预病毒感染的不同可能性以及符合计划且适宜的药物价格，对（例如）具有已知的或新的（优选新的）和/或其组合的作用机制的进一步药物和治疗存在长期的需求，所述药物和治疗应允许用于治疗（至少减轻）人 AIDS 和其它的逆转录病毒感染，例如由 HTLV-1 引起的那些疾病。

中草药早已有之，它提供了众多用于治疗许多疾病和障碍的产品，特别是中草药不仅仅是对症治疗，而是旨在调和、平衡、整体的治疗方法，由此赢得了声誉，此外，中药治疗疾病不表现出或仅产生很少不期望的不良反应。

本发明要解决的问题是提供一种新的药物产品或制剂，该药物产品或制剂能够治疗逆转录病毒感染（例如 AIDS），并表现出有利的性质，例如允许长期和短期治疗，其采用毒性不太大的成分，和/或与目前使用的基于治疗逆转录病毒感染（例如 AIDS）的已知药物相比，提供了进一步的方法。本发明要解决的另一个问题是提供新的具有（例如）已知的或新的（优选新的）和/或其组合的作用机制的药物和治疗，用于治疗逆转录病毒感染，例如 AIDS。可以想见的是，本发明的产品还可以用于治疗其他病毒感染，尤其是乙肝和丙肝病毒感染，对流行性感冒病毒感染也有一定的治疗和预防效果。

发明内容

令人惊奇地的是，实验表明应用来自至少很大程度上在中草药中已知的植物，特别是植物提取物和粉末状植物材料的混合物，至少能够减轻 AIDS 的症状和/或减少患者病毒载量至相当低的程度，从而使受感染的患者有效地改善或接近治愈，并且提供了一种新型的治疗（包括预防）方案。实验还表明，这些植物混合物能够消除或甚至阻止细胞的融合，该细胞融合通常发生在 HIV 感染的细胞中并且导致具有许多多核、形态大而异常的（带毒）细胞。因此，所述抗病毒感染的新产品和制剂的至少部分效果可能是由于这种作用机制引起的，但又不能局限于这种可能的作用机制（作用机制可能是复杂而多重的）。

发明详述

(A) 在一种实施方案中，本发明涉及一种供同时、顺序和/或单独应用（= 给予温血动物，特别是人）的包括一种制剂或两

种或更多种制剂的药物产品，所述药物产品用于治疗逆转录病毒感染（例如 HIV 感染，例如 AIDS），其中每种制剂是主要由下列组分中的至少一种作为活性成分原料制备而成的，并且所述产品主要是由下列组分中的至少 3 种（优选至少 6 种，更优选至少 10 种，最优选全部）作为活性成分原料制备而成的；所述组分为：板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜，黄芪，丹参，蜜炙甘草，天花粉，人参或西洋参，当归，和冬虫夏草；

所述制剂中不存在或存在一种或多种药物上可接受的载体和/或包衣材料。

当产品为单一制剂时，该制剂主要是由上述组分中的至少 3 种（优选至少 6 种，更优选至少 10 种，最优选全部）作为活性成分原料制备而成的；当产品为两种或更多种制剂时，当将它们组合时，所述产品的两种或更多种制剂一起主要是由上述组分中的至少 3 种（优选至少 6 种，更优选至少 10 种，最优选全部）作为活性成分原料制备而成的。

(B) 优选地，这种实施方案涉及对应的产品，其中所述产品为单一制剂，该制剂主要是由 (A) 中所述的全部组分作为活性成分原料制备而成的；当产品为两种或更多种制剂时，当将它们组合时，所述产品的两种或更多种制剂一起主要是由 (A) 中所述的全部组分作为活性成分原料制备而成的。

(C) 更优选地，按照 (A) 和 (B) 的产品是供顺序或同时（优选同时）给药的含有两种或更多（优选两种）制剂的产品。

(D) 还更优选地，本发明涉及按照 (A)、(B) 和 (C) 中

的任一段的产品，其中所述制剂是采用所述活性成分原料的提取物或粉末制备而成的，优选为胶囊或片剂，更优选片剂。其中优选板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜、黄芪、丹参和蜜炙甘草采用其提取物的形式，天花粉、人参或西洋参、当归和冬虫夏草采用其粉末形式。可以采用市售的粉末形式的天花粉、人参或西洋参、当归和冬虫夏草，也可以将根块形式的原料研磨成粉末形式。

(E) 进一步优选的，本发明涉及按照(D)中的产品，其中所述提取物组分是在最后干燥前，由比重(在所有被提到的情况下，均指相对于水的比重)为1.15~1.35，优选1.2~1.3的浓缩溶液制备的，特别是其中所述提取物组分是可以通过水提取得到的(当被用于本说明书中时，特别优选是指通过水提取得到的)。

(F) 最优选地，本发明产品主要是由以下述相对重量份存在的下列组分中的至少3种(优选至少6种，更优选至少10种，最优选全部)作为活性成分原料制备而成的；所述组分及其相对重量份为：

板蓝根的提取物 10~60，优选 20~50，更优选 30~40，最优选 36；

甘草的提取物 20~80，优选 30~70，更优选 45~55，最优选 51；

瓜蒌的提取物 5~45，优选 15~35，更优选 20~30，最优选 24；

半夏的提取物 0.5~10，优选 1~6，更优选 1.5~5，最优选 3；

干姜的提取物优选 1~6，更优选 1.5~5，最优选 3；

黄芪的提取物 10~80, 优选 20~70, 更优选 35~55, 最优选 45;

丹参的提取物 3~35, 优选 5~30, 更优选 10~25, 最优选 18;

蜜炙甘草的提取物 2~40, 优选 5~30, 更优选 10~20, 最优选 15;

天花粉 5~45, 优选 15~35, 更优选 20~30, 最优选 24;

人参或西洋参粉 3~50, 优选 5~35, 更优选 10~30, 最优选 20;

当归粉 20~80, 优选 30~70, 更优选 40~60, 最优选 48;
和

冬虫夏草粉 0.05~5, 优选 0.1~1, 更优选 0.25~0.75, 最优选 0.5。

(G) 在另一个实施方案中, 本发明涉及一种供同时、顺序和/或单独应用 (= 给予温血动物, 特别是人) 的包括一种制剂或两种或更多种制剂 (优选为一种制剂) 的药物产品, 所述产品用于治疗逆转录病毒感染 (例如 HIV 感染, 例如 AIDS), 其中每种制剂是主要由下列组分中的至少一种作为活性成分原料制备而成的, 并且所述产品主要是由下列组分中的至少 3 种 (优选至少 4 种, 最优选全部) 作为活性成分原料制备而成的; 所述组分为: 板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜和天花粉。

所述药物制剂中可以不存在或存在一种或多种药物上可接受的载体和/或包衣材料。所述产品在治疗逆转录病毒感染 (例如 HIV 感染, 例如 AIDS) 中单独有效。

(H) 优选的是按照 (G) 段的产品, 其中所述制剂是采用所述活性成分原料的提取物或粉末制备而成的, 优选为胶囊或片剂, 更优选片剂。其中所述提取物组分是在最后干燥前, 由比重为 1.15~1.35, 优选 1.2~1.3 的浓缩溶液制备的, 更优选地是其中所述提取物组分是可以通过水提取获得 (特别是通过水提取获得的)。其中优选板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜采用其提取物的形式, 天花粉采用其粉末形式。

(I) 更优选的是按照 (G) 和 (H) 中的任一段的产品, 主要是由以下述相对重量份存在的下列组分中的至少 3 种 (优选至少 4 种, 最优选全部) 作为活性成分原料制备而成的; 所述组分及其相对重量份为:

板蓝根的提取物 10~60, 优选 20~50, 更优选 30~40, 最优选 36;

甘草的提取物 20~80, 优选 30~70, 更优选 45~55, 最优选 51;

瓜蒌的提取物 5~45, 优选 15~35, 更优选 20~30, 最优选 24;

半夏的提取物 0.5~10, 优选 1~6, 更优选 1.5~5, 最优选 3;

干姜的提取物优选 1~6, 更优选 1.5~5, 最优选 3;

天花粉 5~45, 优选 15~35, 更优选 20~30, 最优选 24。

(J) 在另一个实施方案中, 本发明涉及一种供同时、顺序和/或单独应用 (= 给予温血动物, 特别是人) 的包括一种制剂或两种或更多种制剂 (优选为一种制剂) 的药物产品, 所述产品用于治疗逆转录病毒感染 (例如 HIV 感染, 例如 AIDS), 其中每种制剂是主要由下列组分中的至少一种作为活性成分原料制备而成

的，并且所述产品主要是由下列组分中的至少 3 种（优选至少 4 种，最优选全部）作为活性成分原料制备而成的；所述组分为：黄芪、丹参、蜜炙甘草、人参或西洋参、当归和冬虫夏草。

所述药物制剂中可以不存在或存在一种或多种药物上可接受的载体和/或包衣材料。所述产品在治疗逆转录病毒感染（例如 HIV 感染，例如 AIDS）中单独有效，是本发明的一种优选实施方案，由此形成本发明的一种优选实施方案。

（K）优选的是按照（J）段的产品，其中所述制剂是采用所述活性成分原料的提取物或粉末制备而成的，优选为胶囊或片剂，更优选片剂。其中所述提取物组分是在最后干燥前，由比重为 1.15~1.35，优选 1.2~1.3 的浓缩溶液制备的，更优选地是其中所述提取物组分是通过水提取获得（特别是通过水提取获得的）。其中优选黄芪、丹参和蜜炙甘草采用其提取物的形式，人参或西洋参、当归和冬虫夏草采用其粉末形式。

（L）更优选的是按照（J）和（K）中的任一段的产品，主要是由以下述相对重量份存在的下列组分中的至少 3 种（优选至少 4 种，最优选全部）作为活性成分原料制备而成的；所述组分及其相对重量份为：

黄芪的提取物 10~80，优选 20~70，更优选 35~55，最优选 45；
丹参的提取物 3~35，优选 5~30，更优选 10~25，最优选 18；
蜜炙甘草的提取物 2~40，优选 5~30，更优选 10~20，最优选 15；

人参或西洋参粉 3~50，优选 5~35，更优选 10~30，最优选 20；
当归粉 20~80，优选 30~70，更优选 40~60，最优选 48；和

冬虫夏草粉 0.05 ~ 5, 优选 0.1 ~ 1, 更优选 0.25 ~ 0.75, 最优选 0.5。

(M) 在另一个实施方案中, 本发明涉及一种如上文给出的产品, 它包含一种药物产品与另一种药物产品的联合, 特别是按照上文段 (G)、(H) 和 (I) 中的任一段给出的药物产品 (最优选片剂或胶囊) 与按照上文段 (J)、(K) 和 (L) 中的任一段给出的药物产品 (优选片剂或胶囊) 相联合, 用于同时或顺序治疗温血动物 (特别是人) 中的逆转录病毒感染。与段 (G) ~ (I) 或段 (J) ~ (L) 中分别单独提供的产品相比, 这种组合显示了在病毒治疗中的优选效果, 因此特别优选这类产品。

(N) 在另一个实施方案中, 本发明涉及下列组分在制备如上所述的各种药物产品中的用途, 所述产品用于治疗逆转录病毒感染 (例如 HIV 感染, 例如 AIDS), 选择其中所述制剂 (例如片剂或胶囊) 中的每一种所需的各自的组分, 制备按照上述段 (A) 至 (F) 中的任一段或段 (M) 的产品, 制备按照上述段 (G) 至 (I) 中的任一段的产品, 和/或按照上述段 (J) 至 (L) 中的任一段的产品, 所述产品特别优选是片剂或胶囊形式; 所述组分包括: 板蓝根, 甘草, 瓜蒌, 半夏, 干姜, 黄芪, 丹参, 蜜炙甘草, 天花粉, 人参或西洋参, 当归和冬虫夏草。

本发明的产品包括供同时、顺序和/或单独应用 (= 给予温血动物, 特别是人) 的一种制剂或两种或更多种制剂, 其中每种制剂是主要由上述组分中的至少一种作为活性成分原料制备而成的, 并且所述产品主要是由上述组分中的至少 3 种 (优选至少 6 种, 更优选至少 10 种, 最优选全部) 作为活性成分原料制备而成

的。

(O) 本发明的另一个实施方案涉及按照段(A)~(M)中的任一段的药物产品在治疗 HIV 感染,特别是治疗 AIDS 中的应用。

(P) 本发明的另一方面涉及一种制备按照段(A)~(N)中的任一段的药物产品的方法,所述方法包括:

(a) 称取所需量的板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜、黄芪、丹参和蜜炙甘草,一批或多批进行提取,得到提取物;

(b) 称取所需量的粉末形式的天花粉、人参或西洋参、当归和冬虫夏草,或将根块形式的原料研磨成粉末;

(c) 将提取物与呈粉末形式的组分混合;以及

(d) 向混合物中添加药物上可接受的载体;

(e) 加工成适合的制剂形式;以及

(f) 可选择的,当所述产品由多个制剂组成时,将各个制剂包装在一个包装盒中,或包装在标识有可一起使用的说明的不同包装盒中。

本发明还涉及一种治疗(包括预防)患有逆转录病毒感染(特别是 HIV 感染,最特别是 AIDS)的温血动物(特别是人类)患者的方法,该方法包括对由此需要的患者给予治疗所述疾病有效量的(特别是如上文所定义的)按照本发明的产品或制剂。

最优选地,本发明涉及实施例中给出的方法、治疗方案、用途、产品和制剂。

本文此前或之后所用的一般术语或符号在本公开的上下文中，除非另有说明，具有下述含义：供同时、顺序或单独应用（应用 = 给药）的含有两种或更多种制剂的产品涉及有多个部分的试剂盒，例如在一个盒中（或特征在于被组合应用的多个盒中）包括一种或多种制剂。优选地，选择所述制剂从而使它们单独或特别是联合对抗要治疗的疾病时（例如逆转录病毒感染，例如 HIV 感染，特别是 AIDS）是有活性的。更优选地，所述产品包含多至三种（最优选两种）制剂，它们总共包含上面所提到的组分中的至少 3 种，优选 6 种，更优选 10 种，最优选全部。

“同时”表示，几乎在同一时间（优选在小于一分钟的时间差别内，特别是正好在同一时间）给予所述成分，例如在饭后。

“顺序”表示长期被错开的，它是指，可以以一定的时间间隔单独地给予所述制剂，从而使得他们优选在要治疗的个体（例如人）中仍然表现出（优选协同）相互作用，即，联合治疗有效。是否是这种情况，尤其可通过跟踪血液中 RANTES 的水平来决定，RANTES 是一种抗逆转录病毒活性的细胞因子，在用按照本发明的制剂或产品治疗的情况下显示出它升高的水平，表明至少在一定的时间间隔中，在治疗的个体（例如人）的血液中存在所述组分的有关活性成分。

“单独”表示，这样给予所述制剂的组分，以至于不发生来自所述组分的活性成分的可测量的血液水平的重叠，即，他们不是以重叠的方式（同时）起作用。

当然，临床应用不是固定不变的。

本发明的实施方案还可能为（并且包括）同时、顺序或单独应用的两种或更多种的任何组合。“任何组合”表示，可在一个时间点同时给予分别为所述产品的一部分的各个制剂，然后在后一时间点给予仅一种制剂，随后在再后一时间点给予另一种制剂或两种或更多种制剂的组合，诸如此类。

可替代地，所述组分（至少 3 个，优选 6 个，更优选 10 个，最优选全部）可以以固定的组合（作为混合物）在一种单个制剂中存在。

术语制剂（= 单位制剂），他们表示药物制剂。

可能的药物制剂是，例如，供胃肠外或胃肠内（优选胃肠内）给药的那些制剂。

此前和此后提到的组分和组合特别在药物上可接受的口服制剂中特别有用，或在本发明的更广方面，在局部制剂（例如在阴道或例如性交过程中存在感染风险的其它地方给药的霜剂或洗剂等）中特别有用。

所述药物制剂包括上文和下文提到的所述组分中的一种或多种，优选每单位制剂含其 4~8 种，或当它们在一种制剂中全部存在时，优选与药物上可接受的载体结合。

可应用任何一种或多种适合的常规制剂材料。用于优选口服给药的适合载体包括但不限于明胶、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、植物油、聚亚烷基二醇、矿脂等。

另外，可按照已经被接受的药物制剂生产实践加入添加剂，例如调味剂、防腐剂、络合剂、色素、染料、稳定剂、表面活性剂、乳化剂、润湿剂、助溶剂、缓冲剂等。

可以将所述药物制剂配制成任何常规形式，尤其包括：(a) 用于口服的固体形式，例如片剂、胶囊（例如硬或软明胶胶囊）、丸剂、小药囊、散剂、颗粒剂等；(b) 用于局部给药的制剂，例如溶液、悬液剂、膏剂、霜剂、水凝胶、脂凝胶、微粉等。药物制剂可经灭菌和/或可含有辅助剂例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐和/或缓冲剂。

关于对皮肤或粘膜局部的应用，优选将前文提到的组分中的一种或多种制备为膏剂、酏剂、霜剂、凝胶剂、溶液、洗剂；以及供吸入的干粉；悬液剂、洗发香波、洗发皂、香水等。事实上，在本发明中可利用任何常规组合物。

不管用于什么地方，术语治疗或疗法还包括预防性治疗。

优选的口服制剂剂型的实例包括片剂（包括丸剂）、小药囊、或硬或软明胶胶囊、甲基纤维素或易溶于消化道的另一种适用材料的胶囊。每种片剂、丸剂、小药囊或胶囊可优选含有大约 10 ~ 大约 2000 毫克，更优选大约 20 ~ 大约 1500 毫克上文提到的组分

中的一种或多种。按照本发明所考虑的口服剂量将随处方医生确定的个体患者的需要（例如患者的状况、身材、年龄、与其它治疗措施的可能干预等）而改变。

但是，一般地，在成年人的治疗中，不管被分散于一种以上（优选两种）制剂或组合在一种制剂中，应用 4~40 克日剂量，该日剂量涉及作为整体的本发明产品或制剂的全部组分的重量，更优选每天 20~35 克，优选以 2~6 个、更优选 2~4 个（例如 3 个）不同时间点、特别是在患者饭后给药。可以按照由医生根据患者的需求决定的任何剂量方案给予这种剂量。在用于儿童的情况下，通常推荐更低的剂量，例如成人所用剂量的一半。如果给予实施例 1 中给出的白、红和黄片，可以一天分三次给药（例如饭后给药），优选给予 2~5 个（特别是 3 个）黄片，2~5（特别是 3 个）红片以及 2~5 个（特别是 3 个）白片。疗程优选例如至少 3~12 个月，更优选大于 6 个月。

治疗的剂量通常依赖于给药途径、个体的年龄、体重和疾病状况。

优选地，按照本发明的制剂是胶囊或片剂，最优选片剂。所述片剂可用药物制剂实践中常用的包衣包覆，例如为了鉴别不同的制剂而着色的含糖包衣。

所述制剂的一种或多种（活性）组分的优选的相对量是这样的，所述制剂包含 20~100%，更优选 50~98%，例如 70~95% 的所述组分，余下的是，例如药物上可接受的一种或多种附加组分，

选自，例如，药物上可接受的载体材料和包衣。

特别是在伴有机会性感染（例如肺炎）的 AIDS 的情况下，如果需要，本发明的产品或制剂可以与已知的药物（例如抗生素或抗病毒药物）伴随使用，伴随进行抗生素治疗和/或在病毒机会性感染的情况下伴随进行抗病毒治疗，以及在伴有结核、疟疾等的情况下的伴随使用。

上文给出了用于实现本发明的产品和制剂的活性组分。实际提到的各种组分在中草药的使用中均具有很长的传统。

优选这些组分的至少 10 种被应用或存在于本发明的产品中。例如当原料可以提取物和粉末两种形式存在时，可仅使用其中的一种形式，优选两种形式一起使用。

板蓝根，来自植物菘蓝的干燥根，可以以提取物的形式应用于本发明中。

甘草，为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根及根茎，可以以提取物的形式应用于本发明中。

瓜蒌，为植物栝楼或双边栝楼的干燥成熟果实，可以以提取物的形式应用于本发明中。

天花粉，为植物栝楼或双边栝楼的干燥根，可以以粉末的形式应用于本发明中。

半夏，为天南星科植物半夏的干燥根或块茎，可以以提取物的形式应用于本发明中。

干姜，为姜科植物姜的干燥根茎，可以以提取物的形式应用于本发明中。

黄芪，为豆科植物黄芪的干燥根，可以以提取物的形式应用于本发明中。

丹参，为唇形科植物丹参的干燥根及根茎，可以以提取物的形式应用于本发明中。

蜜炙甘草，用蜂蜜炮制的甘草，可以以提取物的形式应用于本发明中。

人参或西洋参，为五加科植物人参或西洋参的干燥根，可以以粉末的形式应用于本发明中。

当归，伞形科植物当归的干燥根，可以以粉末的形式应用于本发明中。

冬虫夏草，为麦角菌科真菌冬虫夏草菌寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座及幼虫尸体的复合体，可以以粉末的形式应用于本发明中。

当上下文中提到“相对重量份”时，它表示上文或下文提到的形成按照本发明的产品或制剂的部分的所述组分的相对重量。

当本公开中使用“提取物”时，可用常规溶剂，例如醇类（例如乙醇）或醚类（例如二乙醚），通过用液体或超流体气体（例如二氧化碳）提取，或优选通过用水溶液（例如用缓冲液或盐），更优选用水提取而获得该提取物。对每种组分都进行提取，所述组分单独呈提取物形式或与提取的其它植物或植物部分中的一种或多种组合。优选地，通过例如煮沸加热溶剂（特别是水），优选通过用水蒸气加热进行提取。然后通常至少部分浓缩提取物，优选蒸发（例如应用真空），通过在干燥剂（例如干燥硅胶，氯化钙，“五氧化二磷”或分子筛或这些的两种或更多的组合）的存在下蒸发，或通过干燥气体（例如氮）干燥，和/或冷冻干燥。优选地，这样进行浓缩，从而使得到的相应的提取物或提取物的混合物是比重为 1.15 ~ 1.35，例如 1.2 ~ 1.3（优选以克/毫升给出相对比重）的浓缩溶液。

当所述组分是粉末时，或者是由市售获得的或通过研磨植物或植物部分（例如根等）而获得该粉末，对呈粉末形式的组分而言，这些植物或植物部分用作原料，单独地或与一种或多种不同的（用作按照本发明产品或制剂的制造中所用的其它组分的一种或多种的）植物或植物部分一起使用。

优选这样进行按照本发明的方法，使上文提到的组分的提取物作为预形成的混合物（例如来自如上所述的同一批中的一种或多种原料的提取）和/或作为单个组分、与作为单个组分或作为所

述组分的一种或多种的混合物的粉末成分、以及与药物上可接受的载体材料相混合。进一步的步骤是单位制剂的配制，例如胶囊或特别是片剂（丸剂）的形成，该步骤可包括用包衣包覆的步骤，为了能够区分本发明产品的制剂的部分或整体的制剂，可对所述包衣进行着色。如果本发明的产品具有一种以上的单位制剂，所述制造可进一步包括一种或多种组分的包装和/或相伴信息（例如呈包装印刷品的形式）的制备，该信息推荐或描述优选同时、顺序或（不是本发明的优选方式）分别使用所述制剂。

优选地，所述方法是如实施例 1、2 或 3 所描述的，但是利用相对重量份的范围是如上文在段（F）、（I）或（L）中所分别描述的，以及还允许所得片剂有不同颜色。

具体实施方式：

下面的实施例阐明了本发明，但不限制其保护范围。

实施例 1：用于 AIDS 治疗的“白片”

该片剂由下述量的下列成分制备（关于丸剂基质的配方）：

（1）板蓝根	36 克
（2）甘草	51 克
（3）天花粉	24 克
（4）瓜蒌	24 克
（5）半夏	3 克
（6）干姜	3 克

按照上面给出的关于丸剂基质的配方选择高质量的中药。

将上面提到的成分(1)、(2)、(4)、(5)和(6)(后两种还可对抗由例如成分(4)引起的恶心)转移到一空提取容器中。与水混合(按重量计,中药:水=1:10)0.5小时后,利用蒸汽,将它们煮沸2小时。将所得混合物通过过滤器(孔大小 3×3 mm),从煮过的原材料中分离液体然后将该液体放在一边(第一批提取物)。然后添加一定量的水(按重量计,中药:水=1:8)。利用蒸汽,再将所述材料煮沸2小时。重复过滤步骤从提取容器中获得液体提取物(第二批提取物)。

然后在除去在第一次煮沸过的液体上形成的灰尘后,将如此获得的煮沸过的液体第一和第二批提取物收集在沉积容器中。将所述两批提取物的液体混合物在沉积容器中放置过夜。

此后,将液体提取物最上面的清水小心地除去。把剩余液体放到浓缩容器中浓缩液体形式的提取物以获得比重为1.2-1.3的浓缩溶液。

之后,将中药成分(3)磨成粉末,然后将其加入到比重为1.2-1.3的浓缩溶液形式的提取物中。

向干燥容器中用于形成片剂的所述材料中,加入一部分(5%重量)用于片剂成形的白细小麦淀粉(用于形成片剂以及为了允许在胃中溶出和破裂的片剂成形粉)。

然后将来自干燥容器的干燥的植物衍生混合物进行研磨，从而混合提取物粉末，加入片剂成形粉。充分混合后，将所得团块（植物衍生混合物）制成小丸粒，通过在标准的压片机中压制团块而形成片剂，制成每片含 1000mg 所述植物衍生混合物的片子。

最后，采用糖与白色颜料和滑石粉末一起将片剂包衣（糖：滑石粉末 = 1: 19），植物衍生混合物与包衣的重量比为 75: 25 或更小。

包装最后的产品（白色片剂）。干燥、室温保存，五年内稳定。

含量 1000mg/片的片剂，每次 3-5 片，每日三次，饭后服用。无明显毒副作用。小孩减量服用，一般可每次给药 2-3 片，每日三次即可。所述制剂可单独应用来治疗 HIV/AIDS，亦可与实施例 2 和/或 3 的片剂联合使用，据病人情况或由医生来定。疗程 3-12 个月，优选大于 6 个月，据病情或病人要求可重复三个疗程。

实施例 2: 用于 AIDS 治疗的“红片”

该片剂由下述量的下列成分制备（片剂或丸剂处方）：

(A) 西洋参干粉	20 克
(B) 当归粉	48 克
(C) 冬虫夏草粉	0.5 克
(D) 黄芪	45 克
(E) 丹参	18 克
(F) 蜜炙甘草	15 克

据上面所论及的处方要求，精心挑选高质量上等地道中药材作为上方“红片”的组成成份。具体制作方法为：先将所挑选的中药材成分（D）、（E）、（F）按组方比例投入真空提取罐中。水和原药材重量比例为 10:1，放入罐中，浸泡约半个小时后，用高压蒸气加热煮沸两个小时，将煮沸过的药液滤出，再将罐中的药渣加水（此次是水和药材比例为 8:1），用蒸气煮沸两小时，并将煮沸过的第二次药液滤出。而后，将两次煮沸、过滤的提取液分别去除沉淀物（原药上的灰尘等），把提取药液放到沉淀罐中，沉淀十二小时（多隔夜存放沉淀）。十二小时后，将沉淀罐中的最上面的清水除去，剩余者则是药材的提取液，将这种药材的提取液放入浓缩罐中，并将该提取液浓缩到比重为 1.2-1.3，这样所需要的提取中药湿药膏已成。

之后，将中药材成分（A）、（B）、（C）磨为粉剂，并均匀地加入比重为 1.2-1.3 的提取湿药膏中。另外加入适量的麦芽糊精（约 5%重量），它是用来使片剂成形或/和在胃中裂解的。并将这些提取湿膏和麦芽糊精一并放入干燥罐中，进行干燥。

再将干燥后的浓缩、干燥混合品先制成颗粒状，以备压片时用。待以上各种准备工作完成后，用标准的压片机将颗粒状的药物混合剂制成每片含生药材 1000mg 的片子。片子制成后，根据要求或需要，可包糖衣，如包衣为红色糖衣，即成红色片。亦可不加糖衣，直接进行最后的包装、使用。一般糖衣和素药片的比例为 25:75，或糖衣小于 25 更好。

包装最后的产品（红色片剂）。干燥、室温保存，可存放三至五年；含量 1000mg/片，每次 3-5 片，每日三次，饭后服用，疗程 3-12 个月，优选大于 6 个月，据病情或病人要求可重复三个疗程。无明显毒副作用。小孩减量服用，一般可每次给药 2-3

片，每日三次即可。红片可单独应用来治疗 HIV/AIDS，亦可与实施例 1 和 3 的制剂白片或/和黄片联合使用，据病人情况或由医生来定。

实施例 3. 治疗 HIV/AIDS 的复方处方“黄片”

该处方是实施例 1 的白片方和实施例 2 的红片方的复合方，该片的组成成份和具体含量及其加工方法如下：

先将所挑选的实施例 1 所述的中药材成分(1)、(2)、(4)、(5)、(6)和实施例 2 所述的中药材成分(D)、(E)、(F)按实施例 1 和 2 所述组方比例投入真空提取罐中。水和原药材重量比例为 10:1，放入罐中，浸泡约半个小时后，用高压蒸气加热煮沸两个小时，将煮沸过的药液滤出，再将罐中的药渣加水（此次是水和药材比例为 8:1），用蒸气煮沸两小时，将煮沸过的第二次药液滤出。而后，将两次煮沸、过滤的提取液分别去除沉淀物（原药上的灰尘等），把提取的药液放到沉淀罐中，沉淀大约十二小时（多隔夜存放沉淀）。十二小时后，将沉淀罐中的最上面的清水除去，剩余者则是药材的提取液，将这种药材提取液放入浓缩罐中，将该提取液浓缩到比重为 1.2-1.3，这样得到所需的提取物中药湿药膏。

之后，将实施例 1 所述的中药材成分(3)和实施例 2 所述的中药材成分(A)、(B)、(C)磨为粉剂，并均匀地加入到比重为 1.2-1.3 的提取物湿药膏中。此外，还要加入适量的麦芽糊精（约 5%重量），它是用来使片剂成形或/和在胃中裂解的。将这些提取物湿膏和麦芽糊精一并放入干燥罐中，进行干燥。

再将干燥后的浓缩、干燥混合品先制成颗粒状，以备压片使

用。待以上各种准备工作完成后，用标准的压片机将颗粒状的药物混合剂制成每片含生药材 1000mg 的片子。片子制成后，根据要求或需要，可加糖衣片，如该片为黄色糖衣，即成黄色片。亦可不加糖衣，直接进行最后的包装、使用。一般糖衣和素药片的比例为 25:75 或糖衣小于 25 更好。

包装最后的产品（黄色片剂）。干燥、室温保存，可存放三至五年；含量 1000mg/片。其不同的是，因为该方是复合方，疗效与单独使用白、红片相比更强，所以该方临床上可单独使用。单独使用时，每次 6-10 片，每日三次，饭后服用，疗程 3-12 个月，优选大于 6 个月，据病情或病人要求可重复三个疗程。无明显毒副作用。小孩减量服用，一般可每次给药 2-3 片，每日三次即可。黄片可单独应用来治疗 HIV/AIDS，亦可与实施例 1 和 2 的制剂白片或/和红片联合使用，据病人情况或由医生来定。

实施例 4. 白片和红片对 HIV/AIDS 病人的治疗

临床用药大多采用白片和红片联合用药，但病人因种种原因，有时亦只服白片或红片。使用该项发明的纯中药制剂系列产品，在联合用药抗 HIV/AIDS 治疗时，临床疗效令人鼓舞，无论是病人临床症状的改善，体重的增加，精力和体力的恢复，还是病人在用药治疗前后血液化验结果和/或其他检查指标的对比，都证明了该项发明产品的新、特、优等特点。在单独使用白片或红片的患者中也表现出了有益的效果。成功病例特多，鉴于职业道德或尊重病人隐私权，下面所列举的病例只是在病人同意的情况下，才举例于此。

凡是该文中所提到的病毒载量 (V.L)，拷贝 / ml，是一种体

内 HIV 病毒复制量的具体量化测定。其机理是基于聚合酶链反应来测定 HIV 的基因组 (RNA)。使用的测定设备是由瑞士 Roche 公司生产的, 其化验结果是基因链 RNA 拷贝/ml。CD4 细胞数量的测定, 是利用标准检测设备, 测出免疫细胞的数量。病毒载量的高低可显示病人对 HIV 感染的程度, 愈高感染程度愈重; 健康人病毒载量为零; CD4 细胞数量的高低是显示病人免疫功能水平的高低, 数量愈低免疫水平愈低, 反而为高, 正常 CD4 细胞数量为 400-1500 个细胞/ μ l。

病例 1[#]和 2[#]

病例 1[#]和 2[#]是来自赞比亚的一对夫妇。1[#]病人男, 出生于 1966 年; 2[#]病人是女性, 出生于 1973 年。夫妇二人初诊于 2003 年 4 月 16 日, 来诊前已在外处被确诊为 HIV 感染。二人是经别的医生介绍而前来服该项新发明的抗 HIV/AIDS 纯中药制剂的, 对该夫妇二人的治疗是采用白片和红片联合使用的用药方法, 白片五片/次, 红片亦五片/次, 每日三次, 饭后服用。病人到目前为止, 仍在继续使用该药治疗, 并且治疗前、中和后 (2004 年 8 月 2 号) 均进行病毒载量和 CD4 细胞数量的测定。下表即是治疗前、中、后三次的化验结果:

病人及化验时间	病毒载量 (RNA 拷贝/ml)	CD4 细胞计数 (T 辅助细胞) (细胞数/ μ l 血)
1 [#] 2003 年 5 月 2 号	198,000	95
1 [#] 2003 年 11 月 3 号	112,000	150
1 [#] 2004 年 8 月 2 号	26,000	163
2 [#] 2003 年 5 月 2 号	17,000	94
2 [#] 2003 年 11 月 3 号	4,950	180
2 [#] 2004 年 8 月 2 号	10,800	267

注：CD4 细胞数量的正常值：400-600 至 1500 细胞/ μ l 血。

从以上病人的化验结果来看，联合使用白片和红片治疗 HIV/AIDS，疗效特好。具体表现在它能明显降低 HIV RNA 病毒载量，亦能明显提高（增强）免疫细胞 CD4 细胞的数量。

病例 3[#]

病例 3[#]是来自纳米比亚首都 Windhock 的一位男性病人，年龄 48 岁。他初诊于 2001 年 12 月 6 号，用药至 2002 年 3 月 6 号，终止治疗，用药三个月。二诊于 2003 年 5 月 8 号，用药六个月于 2003 年 11 月 8 号又中断治疗。他第三诊于 2004 年 4 月 24 号，一直用药至今（2004 年 8 月）。该病人亦是白片四片/次和红片四片/次联合使用，每日三次，饭后服用。

病人在 2004 年 7 月写信报告了他用药后的身体改善情况和自己的感受。他这样写到，在治疗前他全身皮肤，象双腿、以眼（含眼球）、耳部内外以及生殖器官部位，全是溃烂小疮，疼痛较甚。或多半时间出现全身皮疹、瘙痒、小疖子此起彼伏。在用药治疗前，一般病情较重，很难愈合，有时甚至疼痛难忍，受到了这种病痛的折磨。经治疗后，上述各种症状基本全部消失，即使偶有小疖子的发生，也会很快自行愈合。还有，用药治疗前，夜间盗汗特别严重，醒来会发现枕头和床单全被汗水浸湿。现在盗汗已不再发生。治疗后，我的食欲大增，虽是间断用药治疗二年多来，我的体重已由治疗前的 70kg 升至现在的 90kg 左右（如工作繁忙，长途出差，休息、饮食不能正常情况下，会偶尔出现体重短暂下降 1-2kg）。现在体质明显增强了，再也没有象用药前那样，常感无力、没精力，身困而疼等。他最后高兴地描述到，自己皮肤光泽、健康；枯萎的毛发也较过去强状多了，再也看不到过去那种全身皮肤小疮此起彼伏，毛发没有任何光泽；尤其是生长胡须

的地方小疮从未消失过的难堪状况。

该例病人的病情报告，完全说明该白片、红片联合用药法，临床疗效特别肯定、可靠。虽二次中断治疗，但该药的疗效不减，病人的反应特好。这就进一步证实该药品或疗法不产生耐药性。

病例 4[#]

病例 4[#]，男性，生于 1973 年，来自欧洲的荷兰。他初诊于 2002 年 5 月，至今（2004 年 8 月）虽已二年余，但仍在坚持服药治疗。他是由一位来自荷兰的老医生介绍前来求医的。来前，他的身体状况很糟，基本是全期 AIDS。就身体情况而言，他体重减轻 10 多公斤，体质下降明显，食欲特差；并咳嗽，汗出多（尤其是盗汗），已不能正常上班，只好病休。血液化验结果，病毒载量大于 50,000 拷贝/ml，CD4 细胞数量小于 350 个细胞/ μ l。

对该病人治疗，也是采用的白片 4 片/次，红片 4 片/次的联合用药疗法。在经过二十三个月的治疗后，他的体重已增加近 10 公斤（现体重已超过 70 公斤），来诊前的各种临床症状亦全部消失。他不仅已能正常上班工作，还每周坚持到健身房两次去锻炼。他已感到人生健康的重要，也正在享受他健康的人生。2004 年元月最后一次验血，其结果令人振奋不已。病毒载量已降到不足 70 拷贝/ml，CD4 细胞的数量已上升到多于 900 个细胞/ μ l。

这样，从这一病例病人的康复情况和生命质量的提高来看，结合 CD4 大大提高，已远远超过了刚开始的 350 个细胞/ μ l；并且病毒载量已降到特低的水平。都充分证实了新发明的纯中药制剂，不仅能降低病毒，而且还能提高人体的免疫细胞。确实为医学界抗病毒治疗，尤其是抗 HIV/AIDS 治疗，提供了新的治疗药物和治疗方法（亦包括预防性治疗）。

病例 5：感染于非洲，居住于美国

患者女性，33岁，公司职员。该病人于2000年初诊；当时为早期艾滋病病毒携带者。虽体质尚可，但当时的病毒载量已高于五万多拷贝/ML，免疫细胞数量五百左右。采用实施例1所述红片，每次8片，每日3次，用药后不到半年就移居美国，因在美国学习而中断14个月之久。在2002年的五月份要求继续服用该药。病人在2002年的复诊时康复情况满意，但因中断时间过久，HIV病毒载量又升到五万八千多拷贝/ml。又经治疗一年后，病人先后四次在美国一家医院做血液化验，虽免疫细胞略有下降，为四百多；但HIV病毒载量逐渐下降，下降的水平令人满意。2003年8月份，最后一次的化验结果证实病毒载量仅为二千多拷贝/ml。现在仍通过电话联系，邮购药物，并在继续用药和康复之中。

病例6: 汇款购药 有望痊愈

患者男性，35岁，商人。病人是通过电话、传真取得联系，得到足够信息和信心，而汇款购药的。此患者亦是HIV早期患者，并且其配偶是HIV阴性，虽还没特殊不适，但他想通过治疗而获得彻底痊愈。用药前他没作任何免疫细胞数量和HIV病毒载量的试验，仅初诊为HIV阳性感染者。采用实施例2所述白片；每次8片，每日3次，饭后服用。6个月后做第一次化验，结果令病人十分满意，CD₄细胞为358个/ μ l，HIV病毒载量为1200拷贝/ml。用药半年无出现任何毒副作用，并也感觉特好，这样他就更加信心十足了。又坚持服药，五个月后，第二次化验血，其结果更是令人鼓舞，虽CD₄细胞略下降为340多，但HIV病毒载量仅余310拷贝/ml。病人高兴地电话告诉本发明人要坚持用药，一直到HIV病毒在其身上完全消失。

实施例 5.

用 CEM-SS 细胞对本发明的中药产品进行体外抗 HIV 活性试验, 结果如下:

实施例 1 的红片:

IC_{50} (50% 有效浓度) = 0.0656mg/ml,

CC_{50} (50% 细胞毒浓度) = 0.40 2mg/ml,

SI (安全指数, 亦可称作治疗指数 TI, 为 CC_{50}/IC_{50}) = 6.13

实施例 2 的白片:

IC_{50} = 0.111mg/ml,

CC_{50} = 1.030mg/ml,

SI (CC_{50}/IC_{50}) = 9.27

实施例 3 的黄片:

IC_{50} = 0.033mg/ml,

CC_{50} = 0.457mg/ml,

SI (CC_{50}/IC_{50}) = 13.79

实施例 6. 使用体外科学实验鉴定, 确认发明药红片、白片和红白混合制剂阻断 HIV 进入 T 淋巴细胞融合的药物作用机理。

实验鉴定的原理

HIV 要想进入人体正常 T 淋巴细胞, 必需借助于病毒的外膜和宿主 T 淋巴细胞膜的融合反应。这种病毒和细胞间融合反应的发生, 是两者包膜表面所具有的四种蛋白相互作用的结果。HIV 这种病毒细胞膜表面上的两种蛋白是 gp120 和 gp41; 而宿主细胞 (T 淋巴细胞) 膜表面上的两种蛋白是主受体 CD4 蛋白和细胞融合反应的辅助受体 CXCR4 或/和 CCR5 蛋白。

在高倍电子显微镜下可用肉眼清楚地看到这种 HIV 和 CD4 细

胞间的融合反应。如果把含有 gp120 和 gp41 的 HIV 病毒细胞和带有 CD4 受体或/和 CXCR4 和 CCR5 辅助受体的 T 淋巴细胞一起放到适宜的培养基中进行培养, 这种两者间的融合反应就会自动出现。在镜下可看到连续形成的带有 gp120 和 gp41 病毒细胞。由于融合反应的发生, 高倍镜下可看到典型的形态异常, 体大多核的融合细胞, 这种细胞经染色后, 可查到具体融合后的细胞数量。

实验鉴定所需的材料:

HeLa-SX22-1 带有 CD4 或/和 CCR5、CXCR4 细胞 (参见 2003 年, Koch, E. C 等人, 《抗病毒治疗法》第八, 285-487; Walker 等人, 《抗病毒治疗法》第八, 463-470; 和 1998 年 KlimKaif 等人, 《Arch. Virol》第 143, 2109-2131)。这些细胞中含带有一种 beta-Galacfosidase 并由 HIV TAT 所调节的, 在 HIV-LTR 区的顺流而下基因。正是这种基因的存在, 当宿主细胞被感染时, 再加上试剂 Gal, 就可使被感染的细胞染成蓝色 (有时将这种实验又称为蓝色细胞实验)。

CL-4/gp120 和 gp41 细胞, 这些细胞正是众所周知的带有 HIV 包膜蛋白的 HIV 细胞, 这种细胞正是没有 HIV 病毒的模型系统细胞 (参见 1993 年 Krausslich 等人所写的文章, 在第 192, 605-617)。

实验鉴定细胞的培养:

作为对照组的 HeLa 细胞, 可在单纯的标准 DMEM 培养基中生长。而 HeLa-SX22-1 细胞, 在含有 1 μ g 的嘌呤霉素和 1mg 庆大霉素/ml 的标准 DMEM 培养基中生长。CL-4 细胞亦可在标准的单纯 DMEM 中生长。

实验鉴定程序:

将这两种细胞 (HeLa 或 HeLa-SX22-1 细胞和 CL-4 细胞) 分

别准备好，并事先将二者的数量计好，并混悬在 3ml 的培养基中（DMEM），再把带有一百万细胞的混悬液分别放入这种 DMEM 培养基中。

把 HeLa/HeLa-SX22-1 细胞洗到不含嘌呤霉素和庆大的 DMEM 中，那么含有这种 HeLa 或 HeLa-SX22-1 细胞的 DMEM 液被稀释成了 100,000 个细胞/ml 的 DMEM 液。将 CL4 细胞稀释三倍。并将 12ml 的 CL-4 细胞和 6ml HeLa 或 HeLa-SX22-1 细胞以 2:1 的比例混放在一起。

把这种以 2:1 混放的含有两种细胞的 150 μ l DMEM 液放到含有四十八个液体容器的微滴度试盘的每一个小容器中（每个约有 15,000 个细胞），此外，每个小容器中再加入 450 μ l 标准 DMEM 培养基。

将含有 HS-1500 的 Humic Acid（参见文章由 Schneider, J 等，1996 年《病毒学》杂志第 218, 389-295）浓度为 2.2mg/ml PBS 备好，再备稀释十倍的标准 DMEM，而后再在此基础上，每 2 倍 2 倍地稀释成 220、110、55、27.5、13.75 μ g/ml 的 DMEM。在 200 μ g 的基础再稀释到 600 μ g，成为最终所需要的浓度分别为 27.5、13.7、6.9、3.4 和 1.7 μ g/ml。再备好正如上面所论及的白片、红片和白、红混合制剂的有效提取物，其方法如下：用一种装有高速马达的小瓷杵，将白片、红片和白片与红片的混合片，在室温下粉碎 3 至 4 分钟，再加入适量的 PBS，并继续开动小马达粉碎一分钟。而后，用 3500X9 的离心分离机把上面所粉碎成的药物半流质稀薄混合物液，进行沉淀过滤。所滤网的型号为 0.22 μ m，把这种经过滤的液体存放在四度的环境，直到使用（多半不超过一天一夜）。用低压冻干法，并事先测量所用试管的重量，将所需实验用的药物提取物浓度配成 81mg/ml 的备用液（红片、白片

和红片 - 白片混合提取物)。把这种母液再分别用 DMEM 液稀释 3 倍, 其浓度为 27mg/ml。将这些备用液, 除配成的 27mg/ml 浓度外, 还要用每稀释两倍的方法而获得 13.6、6.8、3.4 和 1.7mg/ml 的溶液。

200 μ l 的这些事先备液再将复制成 600 μ l, 分别放入每一个培养小容器内。最终各种药片 (红片、白片和红片 - 白片混合提取物) 的培养浓度则为 6.75、3.4、1.7、0.8 和 0.42mg/ml。把细胞培养 20 小时, 而后将其用 Hemacoulour 固定染色 (一种细胞常用染色剂——Merch, DarmStadt, FRG)。之后用 PBS 液将细胞洗出一次, 用存放在 4 $^{\circ}$ C 的环境中, 直到计数, 并且将那些含有超过四个细胞核以上的异常大的融合细胞计数下来。

由于在药物的最高浓度时, 提取物出现毒性, 所以, 没有超过四个细胞核以上的大而异常的融合细胞。只有在这四种浓度的情况下, 获得了结果。其浓度分别为; : A. 3.4; B. 1.7; C. 0.84; D. 0.42mg/ml (其具体结果参看下表)。

结果

下面表中列出的是在每一种不同抑制剂浓度下的融合细胞的计数:

抑制剂浓度	用不同浓度红片提取物后的融合细胞数	用不同浓度白片提取物后的融合细胞数	用不同浓度红片 - 白片混合提取物后的融合细胞数	没有任何抑制剂 (七个小容器的平均值)
A	14.5	7.5	11	
B	35	33	42	
C	68	42.5	51	
D	62	72.5	74	
				93.3

用 HS-1500 作对照, 下面不同浓度的 HS 对融合细胞数的影响如下: 在 HS-1500 为 $13.7 \mu\text{g/ml}$, 融合为 0; 而 $6.9 \mu\text{g/ml}$ 是 9 个; $3.4 \mu\text{g/ml}$ 是 49 个, 而 $1.7 \mu\text{g/ml}$ 则融合细胞为 94 个。

其被测试的白、红和白红混合剂的半数有效浓度 EC_{50} (实验使用的是 HeLa 细胞) 如下表:

有效物	半数有效浓度 EC_{50}
白片提取物	0.86mg/ml
红片提取物	1.58mg/ml
白红片混合提取物	1.50mg/ml
HS-1500	$6.9 \mu\text{g/ml}$

尽管 HS1500 更有效, 但毒性较强。而受试药品提取物, 与此相比, 相差只有 2 个点, 没有太大意义。

在这个机理实验鉴定中, 与所做的抗病毒 (HIV) 活性实验相比 (资料没在此显示), EC_{50} 更高。如白片提取物高出 2 倍, 红片提取物高出 10 倍。而这种差别, 在对照品 HS-1500 中也是如此。这种现象的原因, 可能是细胞间的相互作用与细胞和病毒间的相互作用相比, 前者所需细胞膜上的受体配位体 (配位基) 更多。

讨论

因为所发明的新药中药制剂能阻止由 HIV 引发的细胞融合, 所以 HIV 和细胞间的融合得到阻止 (抑止)。所以可以得出, 至少融合抑止 (阻止) 是该系列产品或组方抑制 HIV 的具有潜能的机理之一。在 HIV 进入细胞前已得到阻止 (抑止), 与其他目前使用的 ARVs 只是作用在 HIV 进入细胞之后的某一个复制环节相比, 具有更大的优越性。

权 利 要 求

1. 一种供同时、顺序和/或单独应用的包括一种制剂或两种或更多种制剂的药物产品,所述药物产品用于治疗逆转录病毒感染(例如 HIV 感染,例如 AIDS),其中每种制剂是主要由下列组分中的至少一种作为活性成分原料制备而成的,并且所述产品主要是由下列组分中的至少 3 种(优选至少 6 种,更优选至少 10 种,最优选全部)作为活性成分原料制备而成的;所述组分为:板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜、黄芪、丹参、蜜炙甘草、天花粉、人参或西洋参、当归和冬虫夏草;

所述制剂中不存在或存在一种或多种药物上可接受的载体和/或包衣材料;

当产品为单一制剂时,该制剂主要是由上述组分中的至少 3 种(优选至少 6 种,更优选至少 10 种,最优选全部)作为活性成分原料制备而成的;当产品为两种或更多种制剂时,当将它们组合时,所述产品的两种或更多种制剂一起主要是由上述组分中的至少 3 种(优选至少 6 种,更优选至少 10 种,最优选全部)作为活性成分原料制备而成的。

2. 按照权利要求 1 的产品,其中所述组分是以下述相对重量份存在:

板蓝根的提取物 10~60, 优选 20~50, 更优选 30~40, 最优选 36;

甘草的提取物 20~80, 优选 30~70, 更优选 45~55, 最优选 51;

瓜蒌的提取物 5~45, 优选 15~35, 更优选 20~30, 最优选

24;

半夏的提取物 0.5~10, 优选 1~6, 更优选 1.5~5, 最优选

3;

干姜的提取物优选 1~6, 更优选 1.5~5, 最优选 3;

黄芪的提取物 10~80, 优选 20~70, 更优选 35~55, 最优选 45;

丹参的提取物 3~35, 优选 5~30, 更优选 10~25, 最优选 18;

蜜炙甘草的提取物 2~40, 优选 5~30, 更优选 10~20, 最优选 15;

天花粉 5~45, 优选 15~35, 更优选 20~30, 最优选 24;

人参或西洋参粉 3~50, 优选 5~35, 更优选 10~30, 最优选 20;

当归粉 20~80, 优选 30~70, 更优选 40~60, 最优选 48;

和

冬虫夏草粉 0.05~5, 优选 0.1~1, 更优选 0.25~0.75, 最优选 0.5。

3. 按照权利要求 1 或 2 中的产品, 其中所述产品由一种制剂组成, 或者由两种或更多种制剂组合在一起, 所述产品主要是由下列组分中的至少 3 种、更优选 4 种、最优选全部作为活性成分原料制备而成的; 所述组分为: 板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜、和天花粉,

所述制剂中不存在或存在一种或多种药物上可接受的载体和/或包衣材料。

4. 按照权利要求 1 或 2 的产品, 其中所述产品由一种制剂组成, 或者由两种或更多种制剂组合在一起, 所述产品主要是由下列组分中的至少 3 种、更优选 4 种、最优选全部作为活性成分原料制备而成的; 所述组分为: 黄芪、丹参、蜜炙甘草、人参或西洋参粉、当归和冬虫夏草,

所述制剂中不存在或存在一种或多种药物上可接受的载体和/或包衣材料。

5. 按照权利要求 1~4 中任一项的产品, 其中所述制剂是胶囊、丸剂、颗粒剂或片剂, 优选片剂。

6. 按照权利要求 1~4 中任一项的产品, 其中优选板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜、黄芪、丹参和蜜炙甘草采用其提取物的形式, 天花粉、人参或西洋参、当归和冬虫夏草采用其粉末形式, 其中所述提取物组分是在最终干燥前, 由比重为 1.15~1.35, 优选 1.2~1.3 的浓缩溶液制备的。

7. 按照权利要求 1~4 中任一项的产品, 其中所述各个组分提取物可以通过用醇、醚或水提取获得的, 优选是用水提取获得的。

8. 按照权利要求 1~7 中任一项的产品, 用于温血动物特别是人的病毒感染, 例如逆转录病毒感染特别是 HIV 感染, 尤其是 AIDS, 以及乙肝和丙肝病毒感染的同时或顺序治疗或预防。

9. 制备按照权利要求 1~7 中任一项的产品的的方法, 所述方法包括:

(a) 称取所需量的板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜、黄芪、丹参和蜜炙甘草，一批或多批进行提取，得到提取物；

(b) 称取所需量的粉末形式的天花粉、人参或西洋参、当归和冬虫夏草，或将根块形式的原料研磨成粉末；

(c) 将提取物与呈粉末形式的组分混合；以及

(d) 向混合物中添加药物上可接受的载体；

(e) 加工成适合的制剂形式；以及

(f) 可选择的，当所述产品由多个制剂组成时，将各个制剂包装在一个包装盒中，或包装在标识有可一起使用的说明的不同包装盒中。

10. 下列组分中的至少 3 种，优选 6 种，更优选 10 种，最优选全部，用于制备同时或顺序治疗或预防温血动物，尤其是人的病毒感染、特别是逆转录病毒感染或者乙肝和丙肝病毒感染，特别是 HIV 感染，尤其是 AIDS 的药物中的用途，所述组分是：板蓝根、甘草、瓜蒌、半夏、干姜、黄芪、丹参、蜜炙甘草、天花粉、人参或西洋参、当归和冬虫夏草；

所述药物中不存在或存在一种或多种药物上可接受的载体和/或包衣材料。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/001254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ A61K35/84,A61K35/78,A61K9/16,A61K9/20,A61K9/48,A61P31/12,A61P31/18,A61P1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols): IPC⁷ A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

China Patent Applications Published or Patents Announced since 1985 and Non-patent Documents Published in China

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CA,BA, MEDLINE, CPRS,CNKI; Isatis, Glycyrrhiza, Trichosanthes, Pinellia, Zingiber officinale, Astragalus membranaceus, Salvia miltiorrhizae, Ginseng or Panacis Quingquefolii, Angelica sinensis and Cordyceps, HIV, AIDS, virus, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1367003A(ZHANG Zaichun), 4.Sept.2002(4.09.2002),whole document	1,2-5,7,8,10
A		6,9
X	CN1212155A(ZHANG Fatian), 31.Mar.1999(31.03.1999),whole document	1,2,4,5,7,8,10
A		3,6,9
PX	WO2004105701A2(BIO DEFENSE NUTRITIONALS INC(US),ETAL.),9.Dec.2004(9.12.2004),whole document	1,3-5,7,8,10
X	Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, (40), 30.08.1999, SUN Yang, ETAL., Clinical observation on "AITAIDING" for the treatment of 31 cases of AIDS, Page 258-269	1,5,7,8,10
A		2-4,6,9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12.Oct.2005(12.10.2005)

Date of mailing of the international search report

19.10.2005(19.10.2005)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

 ZHOU Hongtao

Telephone No. (86-10)62085264

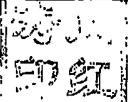
INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001254

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1367003A	4. Spet. 2002(4.09.2002)	none	
CN1212155A	31. Mar. 1999(31.03.1999)	none	
WO2004105701A2	9. Dec. 2004(9.12.2004)	AU2003238842A1 US2005129780A1	19. Dec. 2003(19.12.2003) 16. Jun. 2005(16.06.2005)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/001254

A. 主题的分类 IPC ⁷ A61K35/84,A61K35/78,A61K9/16,A61K9/20,A61K9/48,A61P31/12,A61P31/18,A61P1/16 按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类																										
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号): IPC ⁷ A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 1985 年以来公开的中国专利申请或中国专利; 中文非专利文献(CNKI, 中国药学文摘) 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPODOC, PAJ, CA,BA, MEDLINE, CPRS,CNKI; 冬虫夏草,瓜蒌,西洋参,人参,当归,黄芪,甘草,板蓝根,天花粉,丹参,干姜,半夏,HIV,AIDS, 艾滋病,肝炎,乙肝,病毒; Isatis, Glycyrrhiza, Trichosanthes, Pinellia, Zingiber officinale, Astragalus membranaceus, Salvia miltiorrhizae, Ginseng or Panacis Quingquefolii, Angelica sinensis and Cordyoeps, HIV, AIDS, virus, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome																										
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN1367003A(张在春), 4.9 月 2002(4.09.2002),全文</td> <td>1,2-5,7,8,10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>6,9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN1212155A(张发田), 31.3 月 1999(31.03.1999),全文</td> <td>1,2,4,5,7,8,10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>3,6,9</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO2004105701A2(BIO DEFENSE NUTRITIONALS INC(US),ETAL.),9.12 月 2004(9.12.2004),全文</td> <td>1,3-5,7,8,10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>中国民族民间医药杂志,1999 年第 40 期, 1999 年 8 月 30 日,孙阳等,“艾泰定”治疗艾滋病 31 例临床观察,第 258—269 页。</td> <td>1,5,7,8,10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>2-4,6,9</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN1367003A(张在春), 4.9 月 2002(4.09.2002),全文	1,2-5,7,8,10	A		6,9	X	CN1212155A(张发田), 31.3 月 1999(31.03.1999),全文	1,2,4,5,7,8,10	A		3,6,9	PX	WO2004105701A2(BIO DEFENSE NUTRITIONALS INC(US),ETAL.),9.12 月 2004(9.12.2004),全文	1,3-5,7,8,10	X	中国民族民间医药杂志,1999 年第 40 期, 1999 年 8 月 30 日,孙阳等,“艾泰定”治疗艾滋病 31 例临床观察,第 258—269 页。	1,5,7,8,10	A		2-4,6,9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	CN1367003A(张在春), 4.9 月 2002(4.09.2002),全文	1,2-5,7,8,10																								
A		6,9																								
X	CN1212155A(张发田), 31.3 月 1999(31.03.1999),全文	1,2,4,5,7,8,10																								
A		3,6,9																								
PX	WO2004105701A2(BIO DEFENSE NUTRITIONALS INC(US),ETAL.),9.12 月 2004(9.12.2004),全文	1,3-5,7,8,10																								
X	中国民族民间医药杂志,1999 年第 40 期, 1999 年 8 月 30 日,孙阳等,“艾泰定”治疗艾滋病 31 例临床观察,第 258—269 页。	1,5,7,8,10																								
A		2-4,6,9																								
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。																										
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																										
国际检索实际完成的日期 12.10 月 2005(12.10.2005)		国际检索报告邮寄日期 9 - 11 月 2006 (19 - 01 - 2006)																								
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员  周红漪 电话号码: (86-10)62085264																								

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/001254

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1367003A	4.9 月 2002(4.09.2002)	无	
CN1212155A	31.3 月 1999(31.03.1999)	无	
WO2004105701A2	9.12 月 2004(9.12.2004)	AU2003238842A1 US2005129780A1	19.12 月 2003(19.12.2003) 16.6 月 2005(16.06.2005)